

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000803 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 205/08**,
487/08, A61K 31/397, A61P 3/06, 9/10 // (C07D 487/08,
241:00, 241:00)

(DE). **HEUER, Hubert**; Am Sportfeld 74, 55270
Schwabenheim (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig**; Stein-
gasse 7, 65239 Hochheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005814

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2003 (04.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 27 507.6 19. Juni 2002 (19.06.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

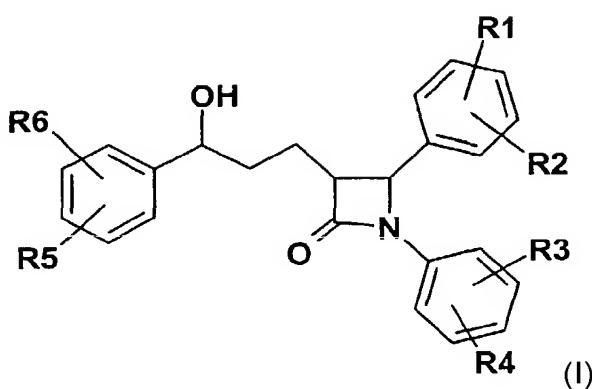
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CATIONICALLY SUBSTITUTED DIPHENYL AZETIDINONES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION,
MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KATIONISCH SUBSTITUIERTE DIPHENYL AZETIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTEL-
LUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are defined as cited, in addition to their physiologically compatible salts. The compounds are suitable for use e.g. as hypolipidaemics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, (I) worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidaemika.

Beschreibung

Kationisch substituierte Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft kationisch substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685) und US 5,756,470].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

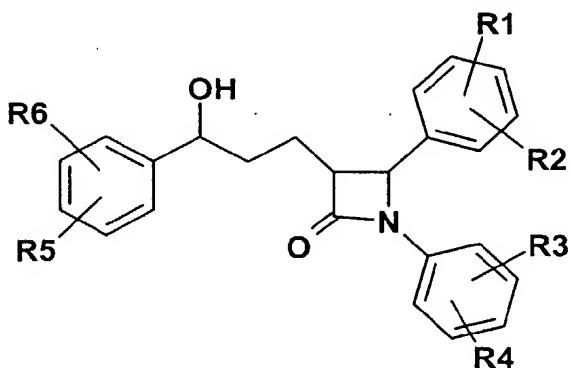
20

Die neuen Verbindungen sollen insbesonders eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

25

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C_0 - C_{30})-Alkylen-(LAG)_n,

10 wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch $-S(O)_n$ -, mit n = 0 – 2, $-O$ -, $-(C=O)$ -, $-(C=S)$ -, $-CH=CH$ -, $-C\equiv C$ -, $-N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})$ -, $-N(\text{Phenyl})$ -, $-N((C_1-C_6)\text{-Alkyl-Phenyl})$ -, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}\text{-COOH})$ - oder $-NH$ - ersetzt sein können;

15 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CON[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkiny}$ l, $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; $C(=NH)(NH_2)$, PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, $S-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $S-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, $SO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, $SO_2-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann; NH_2 , $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $NH(C_1-C_7)\text{-Acyl}$, $Phenyl$, $O-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, SO_2-

CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

(LAG)_n mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, -(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂), -

5 (CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH) oder -NR₇-C(=NR₈)(NR₉R₁₀) und R₇, R₈, R₉ und R₁₀ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl) sein können und n = 1 – 5 sein kann;

wobei immer mindestens einer der Reste R₁ bis R₆ die Bedeutung

10 (C₀-C₃₀)-Alkylen-(LAG), wobei n = 1 – 5 ist und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -S(O)_n-, mit n = 0 – 2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß,

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R₁ bis R₆ die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- oder -

20 NH- ersetzt sein können, besitzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R₁ oder R₃ die Bedeutung (C₀-C₃₀)-Alkylen-(LAG) hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH₃)-, oder -NH- ersetzt sein können.

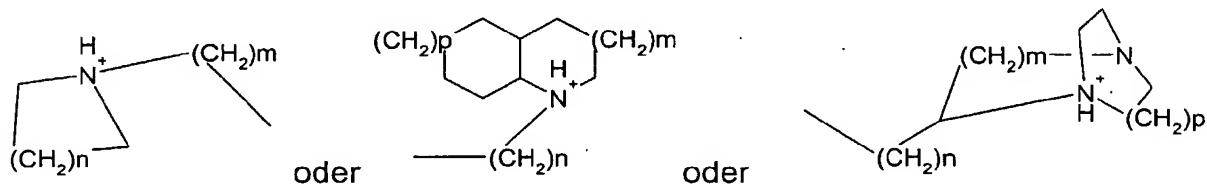
25

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R₁ oder R₃ die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-Y-W-(C₀-C₂₅)-Alkylen-Y'-W'-(LAG) hat; worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können und wobei Y und W unabhängig voneinander NH, NCH₃, C=O, O, eine Bindung oder

30 S(O)_n, mit n = 0 – 2, sein können und Y' und W' unabhängig voneinander NH, NCH₃, C=O, O, eine Bindung oder S(O)_n, mit n = 0 – 2, sein können oder Y-W oder Y'-W' jeweils für sich zusammen genommen eine Bindung sein kann.

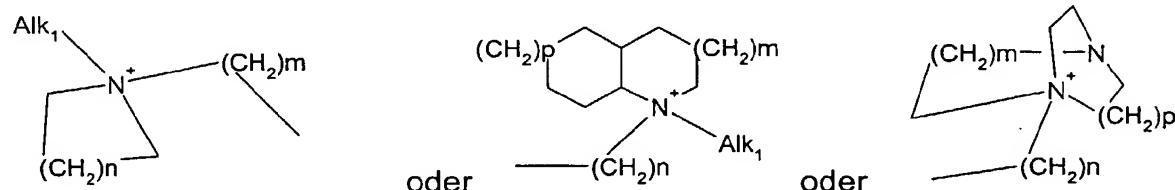
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe LAG ein bicyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest ist.

5 Unter einem mono- oder bi- oder tricyclischen Trialkylammonium-Rest werden z.B. Reste wie



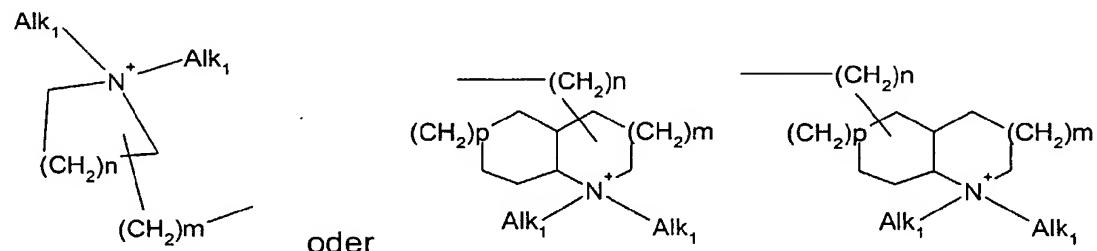
verstanden, wobei n, m und p unabhängig voneinander 0 – 10 sein kann und eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S(O)_n, wobei n = 0 – 2 10 sein kann, NH, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl, N-Phenyl oder N-CH₂-Phenyl ersetzt sein können.

Unter einem mono- oder bicyclischen Trialkylammoniumalkyl-Rest werden z.B. Reste wie

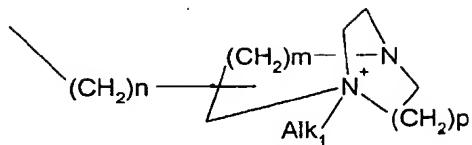


15

oder



oder



verstanden, wobei n, m und p unabhängig voneinander 0 – 10 sein kann und eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S(O)_n, wobei n = 0 – 2 sein kann, NH, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl, N-Phenyl oder N-CH₂-Phenyl ersetzt sein können und Alk₁ einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage

ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der 5 oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich 10 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen 15 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte 25 Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

30

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder 5 Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes 10 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der 15 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten 20 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und 25 Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können 30 mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesonders zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den

Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S 5 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von 10 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelzulassung verringern, PPAR- und PXR-

15 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,

20 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586,
25 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 5 Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

25

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder

30 den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten

Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen 5 wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und 10 Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC-3- oder MC-4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-15 Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MCH (Melanin-konzentrierendes Hormon) Antagonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-20 Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin. 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

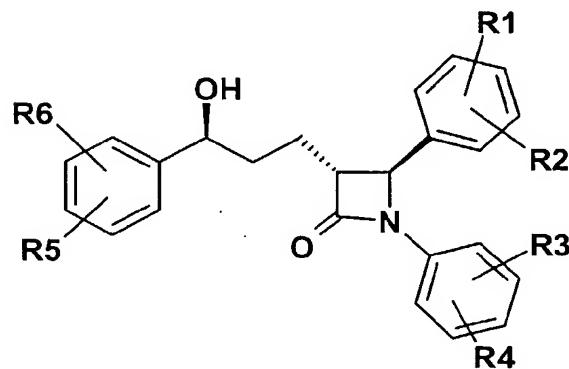
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit

Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax® verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, 5 verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax® zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesonders in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

10 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

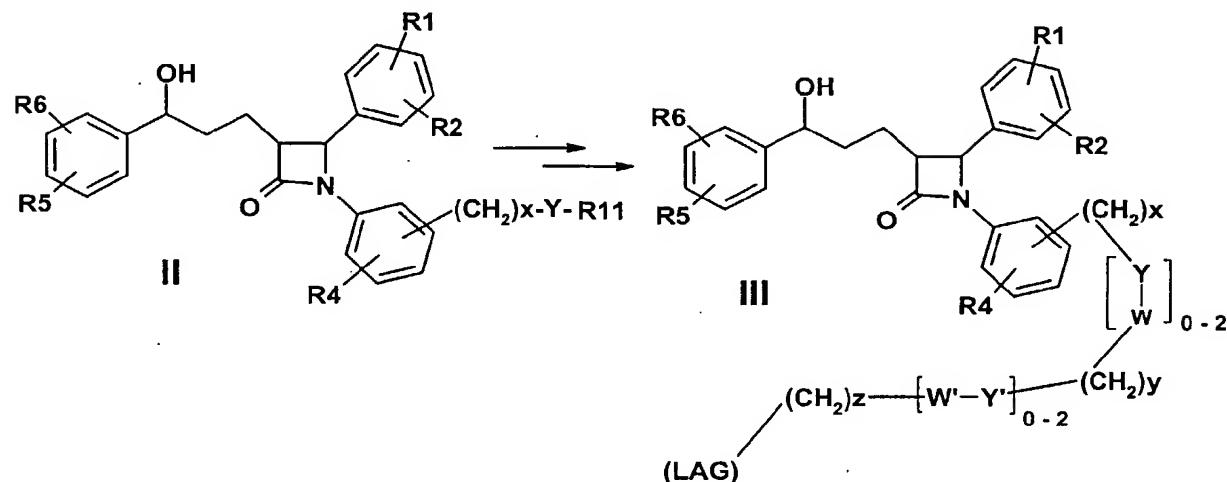
15 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

20 Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z)-Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest, der durch 5 Säuren wie 3M Salzsäure abspaltbare t-Butylcarbamat (BOC)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



5

Y kann S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C≡C, N((C₁-C₆)-Alkyl), N(Phenyl), N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl), N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH) oder NH bedeuten;

R11 kann H oder im Falle, dass Y = (C=O) oder (C=S) ist, OH bedeuten:

W, Y' und W' können, unabhängig voneinander und von Y, $-S(O)_n-$, mit $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N((C_1-C_6)-Alkyl)-$, $-N(Phenyl)-$, $-N((C_1-C_6)-Alkyl-Phenyl)-$, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ oder $-NH-$ oder eine Bindung bedeuten; x, y und z können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten.

Die Verknüpfung von $-(\text{CH}_2)_x-\text{Y}-\text{R}11$ in Verbindung II kann alternativ auch an einem 15 der anderen beiden Phenylringen sein.

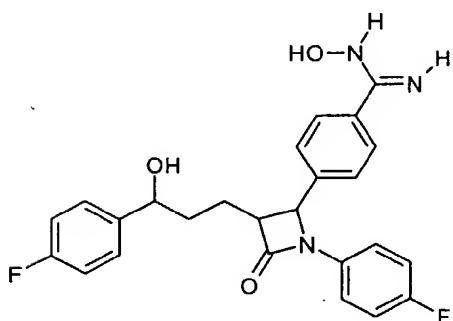
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man z.B. ein Amin oder eine Hydroxy-Verbindung der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in 20 omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der (LAG) verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin oder Amidbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne

dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5 Beispiel I

4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-N-hydroxy-benzamidin (3):



10

a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3- carbonyl)-pentyl]-benzonitril (1):

15 2.5 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 30 ml Dichlormethan unter Argon gelöst, dazu gibt man 3.9 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril und kühlt auf -10°C. Zu dieser Mischung gibt man 6.4 ml Diisopropylethylamin und innerhalb von 30 min 4.05 ml Trimethylsilylchlorid, so dass die Temperatur -5°C nicht übersteigt. Bei dieser Temp. wird 1 Std. nachgerührt 20 und dann auf -25°C gekühlt. Dann werden 0.8 ml Titanetrachlorid langsam zugegeben. Die dunkle Mischung wird über Nacht bei - 25 bis -30°C gerührt danach mit 35 ml 7proz. Weinsäurelösung zersetzt und 1 Std. bei Raumtemp. nachgerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 20%igen Natriumhydrogencarbonatlösung dazu und röhrt erneut 1 Std. Nach Phasentrennung wird die org. Phase mit 30 ml Waser 25 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 10 ml eingeengt. Nach Zugabe von 2 ml Bistrimethylsilylacetamid erwärmt man 30 min. zum Rückfluss und engt danach i.Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Heptan zur Kristallisation

gebracht. Man saugt ab und trocknet i.Vak. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 653.81 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$); MS (ESI+): 654.3 ($M+H^+$), 582.2 ($M+H^+$ - $Si(CH_3)_3$).

5

b) {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (2):

2 g 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-10 oxazolidin-3- carbonyl)-penty]-benzonitril (1) werden in 20 ml Methyl-tert.-butyl-ether gelöst und mit 100 mg Tetrabutyl- ammoniumfluorid-Trihydrat und 1.3 ml Bistrimethylsilylacetamid ca. 1 h auf 40°C erwärmt. Man verfolgt die Reaktion im Dünnschichtchromatogramm. Nach beendeter Umsetzung setzt man zunächst 0.2 ml Eisessig zu, röhrt 30 min und engt ein. Der Rückstand wird mit 20 ml einer Mischung 15 von Isopropanol / 2N Schwefelsäure = 10:1 versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze festem Natriumhydrogencarbonat engt man erneut i. Vak. ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und reinigt nach Entfernen des Lösemittels den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Methanol = 100:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 418.45 20 ($C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$); MS (DCI+): 419 ($M+H^+$).

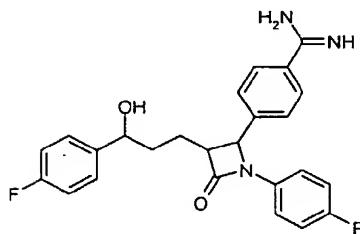
c) 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-N- hydroxy-benzamidin (3):

25

Zu einer Lösung aus 200 mg {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}- benzonitril, 0.45 ml Triethylamin in 15 ml Isopropanol wird 199 mg Hydroxylammoniumhydrochlorid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird zweimal mit Essigsäureethylester/Wasser 30 extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 451.48 ($C_{25}H_{23}F_2N_3O_3$); MS (ESI) 452.10 ($M + H^+$)

Beispiel II

5 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzamidin (4):

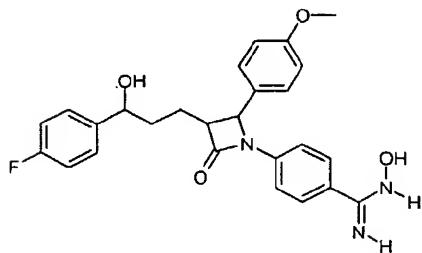


100 mg 4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-N-hydroxy-benzamidin (3) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 30 Std bei 75 bar Wasserstoff und 25°C hydriert. Nach Zugabe von Magnesiumsulfat wird die Reaktionslösung filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

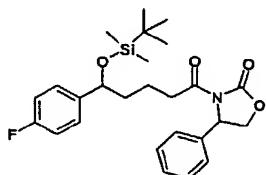
15 Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 435.48 ($C_{25}H_{23}F_2N_3O_2$); MS (ESI) 436.18 ($M + H^+$)

20 Beispiel III

4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-N-hydroxy-benzamidin (9):



a) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (5)



5

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g Tert.-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die 10 organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (5) mit dem Molekulargewicht 471,65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$); MS (ESI): 340.28 ($MH^+ - HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$).

15

b) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (6)

16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf -10°C gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und röhrt 30 min. bei -10°C. Die Lösung wird nun auf -30°C abgekühlt, und es werden 44 ml Titanetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei -30 bis -40°C gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt.

Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (6) mit dem Molekulargewicht 707,93 ($C_{41}H_{46}FN_3O_5Si$); MS (ESI): 590.51 ($MH^+ - C_7H_5N_2$).

5

c) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (7)

13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (7) mit dem Molekulargewicht 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); MS (ESI): 545.56 ($M+H^+$).

20

d) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (8)

3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (8) mit dem

Molekulargewicht 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431.24 ($M+H^+$).

e) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-N- hydroxy-benzamidin (9):

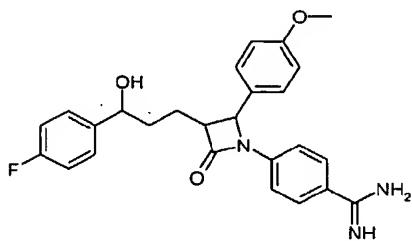
Zu einer Lösung aus 200 mg 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (8), 0.45 ml Triethylamin in 15 ml Isopropanol wird 199 mg Hydroxylammoniumhydrochlorid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung zweimal mit Essigsäureethylester/Wasser extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 463.51 ($C_{26}H_{26}F_1N_3O_4$); MS (ESI) 464.19 ($M + H^+$).

15

Beispiel IV

4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzamidin (10):

20

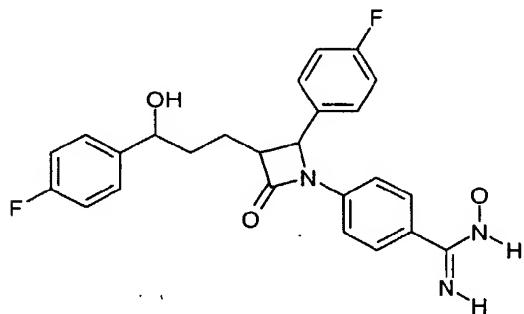


40 mg 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-N- hydroxy-benzamidin werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 6.5 h bei 25°C hydriert. Nach Zugabe von Magnesiumsulfat wird die Reaktionslösung filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit

einem Molekulargewicht von 447.51 ($C_{26}H_{26}F_1N_3O_3$); MS (ESI) 448.20 ($M + H^+$)

5 Beispiel V

4-{2-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-1-yl}-N-hydroxy-benzamidin (12):



10 a) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (11):

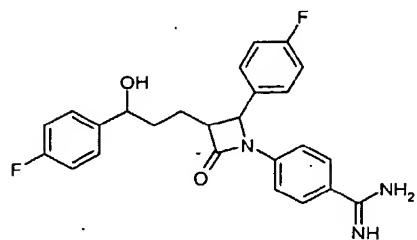
Die Verbindung (11) wird analog der Verbindung des Beispiels IIId hergestellt, mit dem Unterschied, dass anstelle von 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril
15 4-[(4-Fluor-benzyliden)-amino]-benzonitril eingesetzt wird.

b) 4-{2-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-1-yl}-N- hydroxy-benzamidin (12):

Zu einer Lösung aus 280 mg 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (11), 0.65 ml Triethylamin in 15 ml Isopropanol wird 279 mg Hydroxylammoniumhydrochlorid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung zweimal mit
25 Essigsäureethylester/Wasser extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 451.48 ($C_{25}H_{23}F_2N_3O_3$); MS (ESI) 452.10 ($M + H^+$).

Beispiel VI

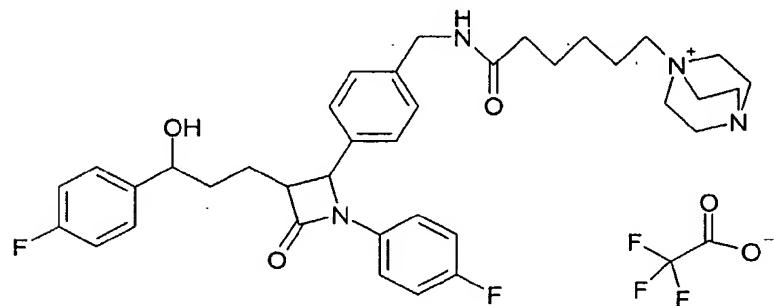
5 4-{2-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-1-yl}-benzamidin (13):



10 290 mg 4-{2-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-1-yl}-N-hydroxy-benzamidine (12) werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.5 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 6.5 h bei 25°C hydriert. Nach Zugabe von Magnesiumsulfat wird die Reaktionslösung filtriert. Das Filtrat wird eingeengt. Es erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 435.48 ($C_{25}H_{23}F_2N_3O_2$); MS (ESI) 436.18 15 ($M + H^+$)

Beispiel VII

20 1-[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluor-acetate (15):



a) 1-(5-Carboxy-pentyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid (14):

5 Zu einer Lösung von 1.5 g 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan in 10 ml Dimethylsulfoxid werden bei 70°C 1.0 g 6-Bromhexansäure in 5 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Nach 1 h werden 100 ml Wasser zugegeben und gefriergetrocknet. Der Rückstand wird mit Aceton digeriert. Der Rückstand enthält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 227.33 (Kation: $C_{12}H_{23}N_2O_2^+$); MS (ESI) 227.1 (M^+).

10

b) 1-[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetate (15):

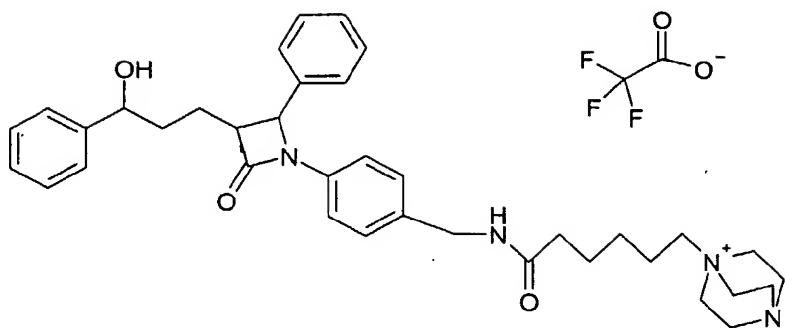
15 Zu einer Lösung aus 76 mg 1-(5-Carboxy-pentyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan bromide (14), 64 µl Diisopropylcarbodiimid, 56 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 23 µl Triethylamin in 0.5 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 631.79 (Kation: $C_{37}H_{45}F_2N_4O_3$); MS (ESI) 631.34 (M^+)

20

25

Beispiel VIII

1-[5-(4-{3-[3-Hydroxy-3-phenyl -propyl]-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (17):



a) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-hydroxy-3-phenyl-propyl]-4-phenyl-azetidin-2- on (16):

5

Die Verbindung (16) wird wie in Beispiel IIIa-d beschrieben hergestellt, mit dem Unterschied, dass anstelle von 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril 4-(Benzyliden-amino)-benzonitril und anstelle von 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on 3-[5-Phenyl]-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on eingesetzt wird und dass das Produkt IIId der Reduktion mit Raney Nickel unterzogen wird.

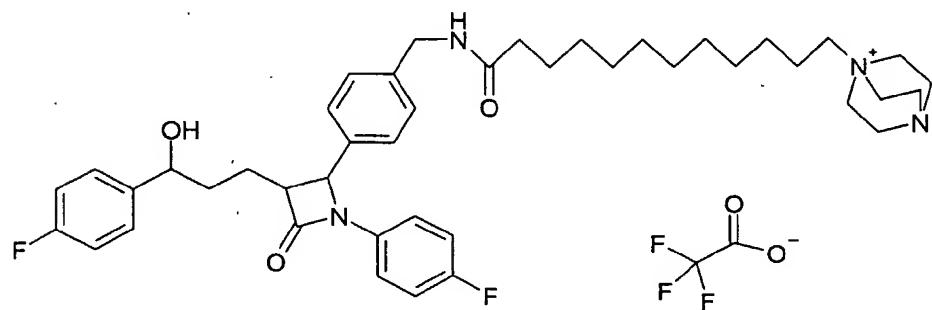
b) 1-[5-(4-{3-[3-Hydroxy-3-phenyl-propyl]-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl}-benzylcarbamoyl)-penty]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetate (17):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel VIIb ausgehend von 60 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-phenyl-azetidin-2- on. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 595.81 (Kation: $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_3$); MS (ESI) 595.36 (M^+).

25 Beispiel IX

1-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-

yl}-benzylcarbamoyl)-undecyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (19):



5

a) 1-(11-Carboxy-undecyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid (18):

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel VIIa ausgehend von 495 mg 12-Bromdodecansäure. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 311.49 (Kation: $C_{18}H_{35}N_2O_2^+$); MS (ESI) 311.2 (M^+).

b) 1-[11-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-undecyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (19):

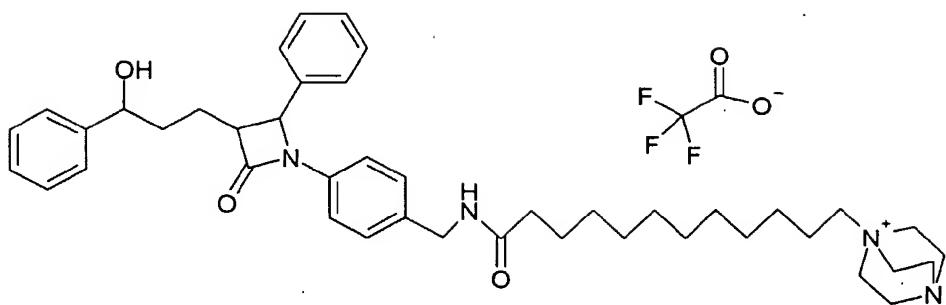
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel VIIb. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 715.96 (Kation: $C_{43}H_{57}F_2N_4O_3$); MS (ESI) 715.43 (M^+)

20

Beispiel X

1-(11-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undecyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (20):

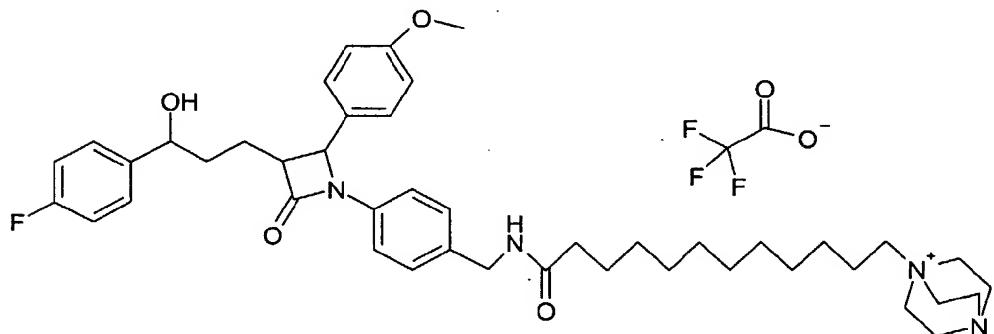
25



Die Synthese erfolgt analog Beispiel IXb ausgehend von 74 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-phenyl-azetidin-2-on. Man erhält das 5 Produkt mit einem Molekulargewicht von 679.97 (Kation: C₄₃H₅₉N₄O₃); MS (ESI) 679.50 (M⁺).

10 Beispiel XI

1-(11-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undecyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (21):



15

a)

Zu einer Lösung aus 70 mg 12-Brom-dodecansäure, 50 mg EDC, 40 mg Hydroxybenzotriazol in 3 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 50 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-20 azetidin-2-on, 25 µl Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigester verdünnt und

dreimal mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert, eingeengt und über Flashchromatographie getrennt. Man erhält das Alkylbromid (72 mg) mit einem Molekulargewicht von 695.72 ($C_{38}H_{48}BrFN_2O_4$); MS (ESI) 695.4 ($M + H^+$).

5

b)

72 mg des vorher hergestellten Alkylbromids werden zusammen mit 100 mg DABCO in 4 ml Toluol 20 Stunden bei 100 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 %

10 Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

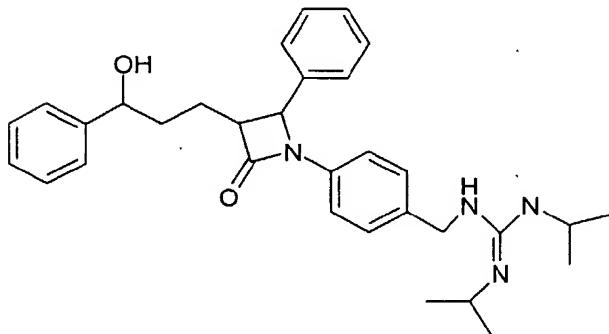
Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 727.99 (Kation:

$C_{44}H_{60}F_1N_4O_4$); MS (ESI) 727.5 (M^+)

15

Beispiel XII

N-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzyl}-N',N"-diisopropyl-guanidin (22)



20

Eine Lösung aus 76 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-hydroxy-3-phenyl-propyl]-4-phenyl-azetidin-2-on, 64 µl Diisopropylcarbodiimid, 56 mg Hydroxybenzotriazol und 23 µl Triethylamin in 2 ml Dimethylformamid wird 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

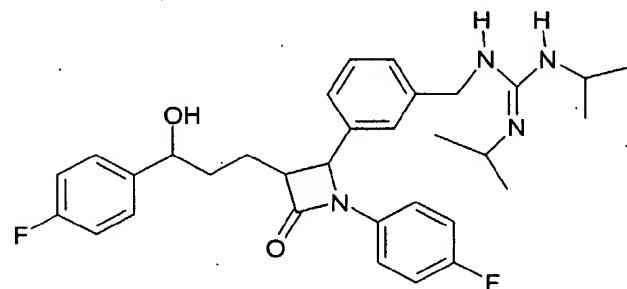
25 Reaktionslösung wird eingeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 ->

10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 512.70 (C₃₂H₄₀N₄O₂); MS (ESI) 513.4 (M + H⁺).

5

Beispiel XIII

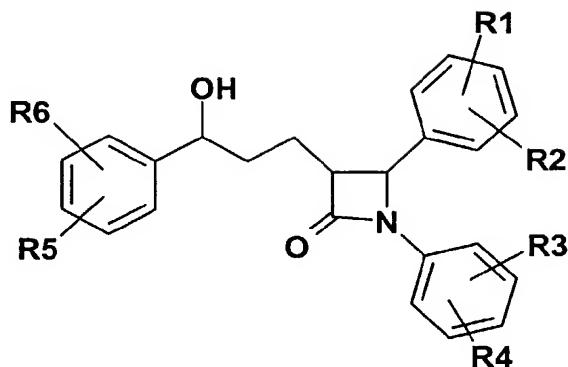
N-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-N',N"-diisopropyl-guanidin (23)



10

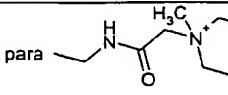
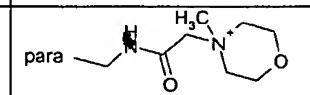
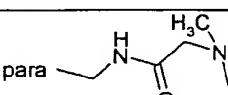
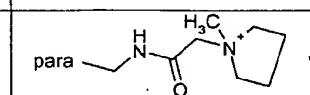
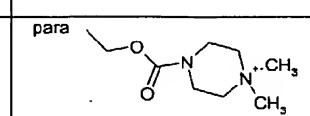
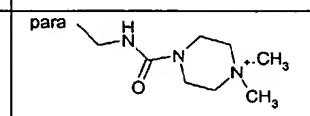
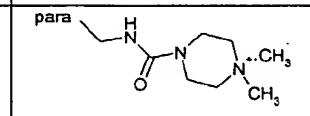
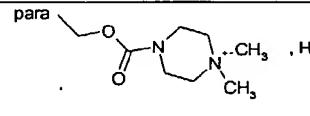
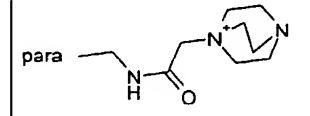
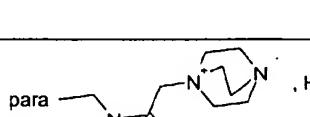
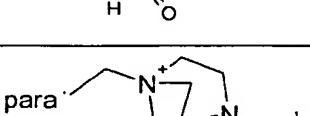
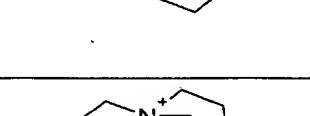
Die Synthese erfolgt analog Beispiel XII ausgehend von 60 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 548.68 (C₃₂H₃₈F₂N₄O₂); MS (ESI) 15 549.4 (M + H⁺).

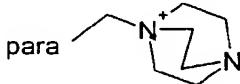
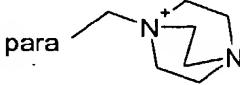
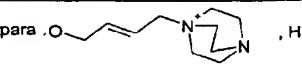
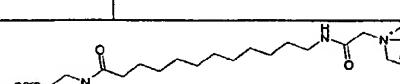
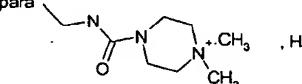
Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



5

Bsp.	R1, R2	R3, R4	R5, R6	Salz	Molekul ar- gewicht der freien Base bzw. Säure (berech- net)	Molekul ar- gewicht (gefunden)
XIV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	CF ₃ C OO ⁻	560,72	561,23 (MH ⁺)
XV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	547,63	548,33 (MH ⁺)
XVI		H, H	para-F, H	I ⁻	473,26	473,3 (M ⁺)
XVII		H, H	para-F, H	I ⁻	489,26	489,3 (M ⁺)

XVIII		para-F, H	para-F, H	I ⁻	564,27	564,3 (M ⁺)
XIX	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	I ⁻	576,29	576,3 (M ⁺)
XXI		para-F, H	para-F, H	I ⁻	548,27	548,3 (M ⁺)
XXI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	I ⁻	560,29	560,3 (M ⁺)
XXII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	I ⁻	576,29	576,3 (M ⁺)
XXIII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	I ⁻	575,30	575,4 (M ⁺)
XXIV	H, H		H, H	I ⁻	527,30	527,3 (M ⁺)
XXV		para-F, H	para-F, H	I ⁻	564,27	564,3 (M ⁺)
XXVI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	I ⁻	587,30	587,4 (M ⁺)
XXVII		para-F, H	para-F, H	I ⁻	575,28	575,3 (M ⁺)
XXVIII		para-F, H	para-F, H	CF ₃ C OO ⁻	518,26	518,3 (M ⁺)
XXIX		H, H	para-F, H	Br ⁻	500,27	500,3 (M ⁺)

XXX	para-O-CH ₃ , H	para 	, H	para-F, H	Br ⁻	530,28	530,3 (M ⁺)
XXXI		, H	para-F, H	H, H	Br ⁻	500,27	500,3 (M ⁺)
XXXII		, H	para-F, H	para-F, H	Br ⁻	574,29	574,3 (M ⁺)
XXXIII	para-O-CH ₃ , H		, H	para- F, H	Br ⁻	784,48	784,5 (M ⁺)
XXXIV		, H	para-F, H	para-F, H	I ⁻	563,28	563,3 (M ⁺)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

5 Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ³H- Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten.

10 Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (¹⁴C-Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (¹⁴C-Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ³H-TCA

15 (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 µCi/Maus bis 5 µCi/Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn) ((Spikung mit 0,25 µCi ¹⁴C-Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz 5 wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ¹⁴C-Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ¹⁴C-Cholesterol und ³H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

10

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommen/resorbierten Menge an ¹⁴C-Cholesterol.

15 Auswertung:

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv 20 ³H- H₂O und ¹⁴C- CO₂ wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ³H-Taurocholsäure bzw. ¹⁴C-Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Auscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

25

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ¹⁴C-Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED₅₀ Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ¹⁴C- Cholesterol in die Leber halbiert (50%), 30 bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden ED₅₀-Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen

Verbindungen der Formel I

Beispiel Nr.	ED ₅₀ (Leber) [mg/Maus]
5 III	0.1
VII	0.1
IX	0.1
X	< 1.0
XI	0.3
10 XV	0.3
XVIII	0.3
XIX	0.3
XXI	0.1
XXII	0.3
15 XXV	0.1
XXVI	0.03
XXXII	0.3
XXXIV	0.3

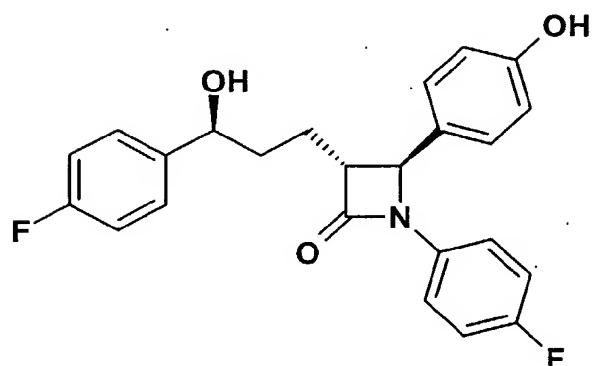
20 Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

Resorbierbarkeit:

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen.

10



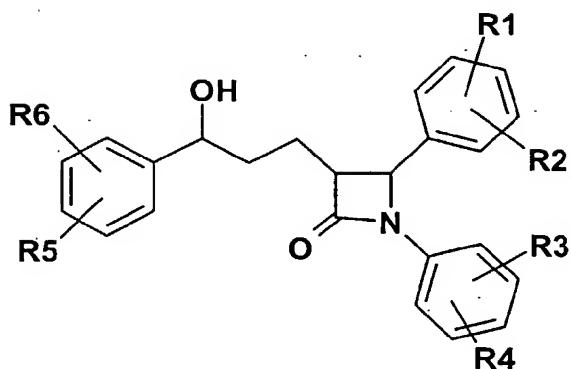
Referenzstruktur:
Ezetimibe

15

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C_0-C_{30})-Alkylen-(LAG)_n, wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch $-S(O)_n-$, mit n = 0 – 2, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N((C_1-C_6)-Alkyl)-$, $-N(Phenyl)-$, $-N((C_1-C_6)-Alkyl-Phenyl)-$, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ oder $-NH-$ ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_2-C_6)-Alkenyl$, $(C_2-C_6)-Alkinyl$, $O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei in den Alkylenresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; $C(=NH)(NH_2)$, PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, $S-(CH_2)_n-Phenyl$, $SO-(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO-(CH_2)_n-Phenyl$, $SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2-(CH_2)_n-Phenyl$, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_1-C_6)-Alkyl$, NH_2 substituiert sein kann; NH_2 , $NH-(C_1-C_6)-Alkyl$, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, $NH(C_1-C_7)-Acyl$, Phenyl, O-

20

25

$(CH_2)_n$ -Phenyl, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 , COOH, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

5

$(LAG)_n$ mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NH_2)$, $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$ oder $-NR7-C(=NR8)(NR9R10)$;

10 R7, R8, R9 und R10 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl-Phenyl, Phenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl);

n 1, 2, 3, 4, 5;

15 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

(C_0-C_{30}) -Alkylen- $(LAG)_n$, wobei $n = 1 - 5$ ist und worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch $-S(O)_n-$, mit $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N((C_1-C_6)$ -Alkyl)-, $-N(Phenyl)-$, $-N((C_1-C_6)$ -Alkyl-Phenyl)-, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ oder $-NH-$ ersetzt sein können,

20 besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
25 darin bedeuten

R2, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, 30 wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 $C(=NH)(NH_2)$, PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2N[(C_1-C_6)Alkyl]_2$

C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 5 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
 10 R1, R3 unabhängig voneinander (C₀-C₃₀)-Alkylen-(LAG) und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH₃)- oder -NH- ersetzt sein können;
 15 H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 20 C(=NH)(NH₂), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 25 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
 30 (LAG) mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, -(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂), -

$(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$ oder $-NR_7-C(=NR_8)(NR_9R_{10})$;

R7, R8, R9 und R10 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl-
Phenyl, Phenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl);

5

wobei immer mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung
 (C_0-C_{30}) -Alkylen-(LAG) und worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -
O-, -(C=O)-, -N(CH₃)- oder -NH- ersetzt sein können;
besitzen muß,

10 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß darin bedeuten

15

R2, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃,
CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-
C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch

20

Fluor ersetzt sein können;

C(=NH)(NH₂), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-
C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-
(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6
sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂,

25

CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-
(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-
fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-

30

CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R1, R3 unabhängig voneinander $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})$ -Alkylen-Y'-W'-(LAG),
worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O- ersetzt sein
können

5 H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder
alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
C(=NH)(NH₂), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6
10 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂,
CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach
15 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃,
COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20 Y, W, Y' W' unabhängig voneinander NH, NCH₃, C=O, O, eine Bindung oder S(O)_n,
mit n = 0 – 2;
oder Y-W oder Y'-W' jeweils zusammen genommen eine Bindung.

(LAG) mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, mono-, bi- oder
25 tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NH_2)$, -
 $(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$ oder -NR₇-C(=NR₈)(NR₉R₁₀);

30 R7, R8, R9 und R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-
Phenyl, Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl);

wobei immer mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung

-(CH₂)₀₋₁-Y-W-(C_{0-C25})-Alkylen-Y'-W'-(LAG), worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O- ersetzt sein können;
besitzen muß,
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 LAG tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest,
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

15

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren 20 Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, 5 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, 10 Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin- 15 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β - 20 Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen. 25 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird. 30 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

5 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
10 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/08 C07D487/08 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10
//(C07D487/08, 241:00, 241:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category [°]	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claims ----	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims ----	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims ----	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27 June 2002 (2002-06-27) claims -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August 2003	10/09/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05814

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0218432	A 07-03-2002	DE AU BR CA WO EP NO US	10042447 A1 1044602 A 0113533 A 2420652 A1 0218432 A2 1315749 A2 20030905 A 2002039774 A1	28-03-2002 13-03-2002 15-07-2003 26-02-2003 07-03-2002 04-06-2003 26-02-2003 04-04-2002
WO 0250027	A 27-06-2002	DE DE AU CA WO US	10064398 A1 10152981 A1 1609702 A 2431983 A1 0250027 A1 2002137689 A1	27-06-2002 08-05-2003 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 26-09-2002
WO 0250068	A 27-06-2002	DE AU AU WO WO US US	10064402 A1 1917302 A 3168802 A 0250068 A1 0250060 A1 2002128252 A1 2002128253 A1	27-06-2002 01-07-2002 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 12-09-2002 12-09-2002
WO 0250060	A 27-06-2002	DE AU AU WO WO US US	10064402 A1 1917302 A 3168802 A 0250068 A1 0250060 A1 2002128252 A1 2002128253 A1	27-06-2002 01-07-2002 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 12-09-2002 12-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05814

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D205/08 C07D487/08 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10
 //((C07D487/08, 241:00, 241:00))

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche ---	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche ---	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche ---	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche -----	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. August 2003

10/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter
 Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05814

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0218432	A 07-03-2002	DE AU BR CA WO EP NO US	10042447 A1 1044602 A 0113533 A 2420652 A1 0218432 A2 1315749 A2 20030905 A 2002039774 A1	28-03-2002 13-03-2002 15-07-2003 26-02-2003 07-03-2002 04-06-2003 26-02-2003 04-04-2002
WO 0250027	A 27-06-2002	DE DE AU CA WO US	10064398 A1 10152981 A1 1609702 A 2431983 A1 0250027 A1 2002137689 A1	27-06-2002 08-05-2003 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 26-09-2002
WO 0250068	A 27-06-2002	DE AU AU WO WO US US	10064402 A1 1917302 A 3168802 A 0250068 A1 0250060 A1 2002128252 A1 2002128253 A1	27-06-2002 01-07-2002 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 12-09-2002 12-09-2002
WO 0250060	A 27-06-2002	DE AU AU WO WO US US	10064402 A1 1917302 A 3168802 A 0250068 A1 0250060 A1 2002128252 A1 2002128253 A1	27-06-2002 01-07-2002 01-07-2002 27-06-2002 27-06-2002 12-09-2002 12-09-2002